



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 505**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03735628 .4**

96 Fecha de presentación : **16.06.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1515702**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2005**

54 Título: **Forma farmacéutica protegida contra el abuso.**

30 Prioridad: **17.06.2002 DE 102 27 077**
25.10.2002 DE 102 50 083

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Bartholomäus, Johannes y**
Kugelmann, Heinrich

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 315 505 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica protegida contra el abuso.

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica sólida para la cual las posibilidades de abuso vía parenteral son reducidas que, además de uno o más principios activos de potencial abuso, contiene como mínimo un producto de aumento de la viscosidad en una cantidad tal que, en caso de extracción con la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, forma un gel que, preferentemente, todavía puede pasar a través de una aguja, pero que sigue siendo distinguible incluso si se introduce en otra cantidad de líquido acuoso.

Numerosos principios activos farmacéuticos son susceptibles de un potencial abuso además de una excelente eficacia en su campo de aplicación correspondiente; es decir, pueden ser utilizados por una persona para provocar efectos que no se corresponden con su uso previsto. Por ejemplo, los opiáceos, que presentan una excelente eficacia para combatir dolores fuertes a muy fuertes, con frecuencia son utilizados para provocar estados de euforia a modo de droga.

Normalmente, las formas farmacéuticas que contienen principios activos de potencial abuso no conducen al efecto deseado por el abusador; es decir, a una “subidón” rápido, aunque éste ingiera una gran cantidad, ya que los principios activos sólo afluyen a la sangre lentamente. No obstante, para lograr el efecto deseado y posibilitar el abuso, el abusador tritura las formas farmacéuticas correspondientes, por ejemplo en un mortero, y extrae el principio activo del polvo obtenido mediante la trituración de la forma farmacéutica con ayuda de un líquido preferentemente acuoso, preferiblemente en la mínima cantidad necesaria, y se administra la solución resultante, en caso dado después de una filtración con un algodón o celulosa, vía parenteral, en particular vía intravenosa. Debido a esta administración parenteral, para la extracción sólo se utilizan las cantidades mínimas posibles del líquido acuoso, sobre todo para obtener el menor volumen de inyección con principio activo posible que conduzca al deseado “subidón” rápido. En comparación con la administración oral, en la administración parenteral se produce una aceleración adicional de la afluencia del principio activo, con el resultado deseado por el abusador.

Para evitar esta forma de abuso, en el documento US 4.070.494 se propone prevenir la extracción de un principio activo de una forma farmacéutica mediante la adición de un producto hinchable. Éste se hincha al añadir agua y hace que el abusador sólo obtenga una pequeña cantidad de líquido conteniendo el principio activo administrable vía parenteral. La mayor parte de la forma farmacéutica, ahora hinchada, no puede ser administrada.

La tableta multicapa dada a conocer en el documento WO 95120947, que presenta en cada caso el principio activo de potencial abuso y uno o más formadores de gel en capas diferentes, se basa en un enfoque correspondiente al indicado anteriormente para evitar el abuso por vía parenteral.

De acuerdo con las descripciones del estado actual de la técnica arriba mencionadas, los productos de aumento de la viscosidad se añaden en cantidades tales que el gel correspondiente no puede ser administrado con ayuda de las agujas de inyección habituales.

El objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición una forma farmacéutica con la cual el potencial de abuso al menos sea el menor posible para principios activos con dicho potencial, que evitara un abuso de los principios activos por vía parenteral, en particular por vía intravenosa, preferentemente aún cuando todavía sea posible.

Este objetivo se resolvió poniendo a disposición la forma farmacéutica sólida según la invención de acuerdo con la reivindicación 1.

En el sentido de la presente invención, “distinguible visualmente” significa que el gel con contenido en principio activo formado por extracción de la forma farmacéutica con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, al ser introducido en una aguja de inyección con un diámetro de 0,9 mm con otra cantidad de líquido acuoso a 37°C, permanece esencialmente insoluble y coherente y no se puede dispersar fácilmente, de modo que es posible una administración parenteral, en particular intravenosa, sin riesgo. Preferentemente, la distinguibilidad visual dura como mínimo un minuto, preferiblemente como mínimo 10 minutos.

El aumento de la viscosidad del extracto mediante los productos de aumento de la viscosidad seleccionados hace que el paso del extracto a través de la aguja, o la posibilidad de inyección de éste, sea más difícil, pero todavía posible. También hace que el extracto o gel así obtenido, al ser introducido a 37°C en otra cantidad de líquido acuoso, por ejemplo también mediante su inyección en la sangre, primero mantenga la forma de un hilo prácticamente continuo, que se divide en fragmentos más pequeños bajo acción mecánica, pero que no se puede dispersar ni disolver para hacer posible una administración parenteral, en particular intravenosa, sin riesgo.

Por consiguiente, una administración intravenosa de un extracto correspondiente muy probablemente produciría obstrucciones en los vasos, asociadas con embolias graves y hasta con la muerte del abusador.

En el sentido de la presente invención, por “posibilidad de paso a través de una aguja” del extracto o gel obtenido a partir de la forma farmacéutica con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, preferentemente de

agua, se entiende que el gel así formado todavía puede ser aspirado a través de una aguja de inyección con un diámetro de 2 mm, preferentemente de 1,5 mm y de forma especialmente preferente de 0,6 mm, y también puede ser inyectado desde la misma. Los principios activos farmacéuticos de potencial abuso, al igual que la cantidad a utilizar de los mismos y los procedimientos para su producción, son conocidos por los especialistas y pueden estar contenidos en la forma farmacéutica según la invención como tales, en forma de sus derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o, en cada caso, en forma de los compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular en forma de sales o solvatos. La forma farmacéutica según la invención también es adecuada para la administración de varios principios activos. Preferentemente se utiliza para administrar un principio activo.

La forma farmacéutica según la invención es particularmente adecuada para evitar el abuso de como mínimo un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo consistente en opiáceos, opioides, tranquilizantes, preferentemente benzodiazepinas, estimulantes y otros narcóticos.

La forma farmacéutica según la invención es perfectamente adecuada para evitar el abuso de un opiáceo, opioide, tranquilizante u otro narcótico seleccionado de entre el grupo consistente en N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida (alfentanilo), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfa-prodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (amfepramona), (±)- α -metilfenetilamina (anfetamina), 2-(α -metilfenetilamino)-2-fenilacetnitrilo (anfetaminilo), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencil-morfina, beclitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-7 α [(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetil-carbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudoefedrina), 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ilamina-4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-*c*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11*b*-(2-clorofenil)-2,3,7,11*b*-tetrahidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3 β -benzoiloxi-2 β (1 α H,5 α H)-tropanocarboxilato (cocaína), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbitál), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromorfina, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)-propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6 α -morfinanol (dihidrocodona), 4,5 α -epoxi-17-metil-3,6a-morfinanodiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetil-butirato, dipipanona, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*a*,7,8,10*a*-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etil metil tiambuteno, 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato de etilo (etiloflasepato), 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (etil morfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-*endo*-eten-3-morfinanol (etorfina), *N*-etil-3-fenil-8,9,10-trinorboman-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α -metilfenetilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-(α -metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), *N*-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (halazepam), 10-bromo-11*b*-(2-fluorofenil)-2,3,7,11*b*-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxi-petidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, 11-cloro-8,12*b*-dihidro-2,8-dimetil-12*b*-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-il-acetato (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanilo, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, 2-metil-2-propiltrimetilen-dicarbamato (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N*, α -dimetilfenetilamina (metanfetamina), (±)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-*o*-tolil-4(3*H*)-quinazolinona (metacualona), 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-1-metilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilona), metopón, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzohidril-sulfinil)acetamida (modafinilo), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 α -diol (morfina), mirofina, (±)-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10*a*-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzol[*b,d*]piran-9(6*aH*)-ona (nabolina), nalbufeno, nalorfina, narcéina, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, el jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la clase *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11*b*-tetrahidro-2-metil-11*b*-feniloxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la clase *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), papaveretum, 2-imino-

5-*fenil-4-oxazolidinona* (pernolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (pentobarbital), 1-metil-4-*fenil-4-piperidincarboxilato de etilo* (petidina), fenadoxona, fenomorfanó, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-*fenilmorfolina* (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-*fenilbarbitúrico* (fenobarbital), α,α -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-*fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona* (pinazepam), alcohol α -(2-piperidil)-benzohidrílico (pipradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-*fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona* (prazepam), profadol, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, 3-[4-metoxicarbonil-4-(*N*-fenilpropanamido)piperidin]propanoato de metilo (remifentanilo), ácido 5-*sec*-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (seco-barbital), *N*-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanilo), 7-cloro 2-hidroximetil-5-*fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona* (temazepam), 7-cloro 5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (tetrazepam), 2-dimetilamino-1-*fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato de etilo* (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R**,2*R**)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol, y también los compuestos estereoisómeros correspondientes en cada caso y sus derivados correspondientes en cada caso, en particular ésteres o éteres, y en cada caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus sales y solvatos.

Por ejemplo, los documentos EP-A-693475 o EP-A-780369 dan a conocer compuestos (1*R**,2*R**)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol, sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus clorhidratos, y también procedimientos para su preparación. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran parte de la exposición.

Para comprobar si un producto de aumento de la viscosidad es adecuado para ser utilizado en la forma farmacéutica según la invención, primero se formula en una forma farmacéutica correspondiente en cantidades que no influyen de forma significativa ($\pm 5\%$) en la liberación del principio activo en comparación con una forma farmacéutica sin el producto aumentador de la viscosidad. Además, la forma farmacéutica correspondiente se tritura, preferentemente en un mortero, y se extrae con 10 ml de agua a 25°C. Si en este proceso se forma un gel que satisface las condiciones arriba mencionadas, el producto de aumento de la viscosidad correspondiente es adecuado para producir una forma farmacéutica según la invención.

Preferentemente, en la forma farmacéutica según la invención se utilizan uno o más productos de aumento de la viscosidad seleccionados de entre el grupo consistente en celulosa microcristalina con un 11% en peso de carboximetilcelulosa de sodio (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa de sodio (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferentemente de cítricos o manzanas (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma Gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), goma tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato de sodio, tragacanto, tacamaca (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado Welan Gum (K1A96), xantanos como goma xantano (Xantural 180®). Las denominaciones indicadas entre paréntesis son ejemplos de nombres comerciales bajo los cuales los materiales correspondientes se distribuyen en el mercado.

En general, una cantidad entre el 0,1 y el 25% en peso, preferentemente entre el 0,5 y el 15% en peso, de forma especialmente preferente entre el 1 y el 10% en peso, de los productos de aumento de la viscosidad, con respecto a la formulación completa, es suficiente para satisfacer los requisitos arriba indicados.

La forma farmacéutica según la invención contiene los productos de aumento de la viscosidad preferentemente en cantidades ≥ 5 mg, de forma especialmente preferente ≥ 10 mg, por forma farmacéutica, es decir, por dosis unitaria.

En una forma de realización especialmente preferente de la presente invención se utilizan productos de aumento de la viscosidad que, además de satisfacer las condiciones arriba mencionadas, durante la extracción desde la forma farmacéutica con la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso forman un gel que incluye burbujas de aire. Los geles así obtenidos se caracterizan por un aspecto turbio, que también previene visualmente al abusador potencial y le disuade de su administración por vía parenteral.

El o los principios activos de potencial abuso y los productos de aumento de la viscosidad, y en caso dado también sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles, se pueden formular en una forma farmacéutica según la invención de acuerdo con los métodos habituales conocidos por los especialistas. Los especialistas conocen los métodos adecuados para la formulación de la forma farmacéutica según la invención, por ejemplo de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms-Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials", de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera como parte de la exposición. Sorprendentemente, mediante la selección según la invención de los productos de aumento de la viscosidad, los principios activos y los productos de aumento de la viscosidad se pueden combinar sin separación espacial entre sí para

ES 2 315 505 T3

formar la forma farmacéutica según la invención, sin que ello influya negativamente en la liberación del principio activo cuando la forma farmacéutica se administra conforme a lo prescrito, en comparación con una forma farmacéutica correspondiente que no presente el producto de aumento de la viscosidad.

- 5 Evidentemente, también es posible combinar los productos aumentadores de la viscosidad y los principios activos con una separación espacial en la forma farmacéutica.

Las formas farmacéuticas sólidas protegidas contra el abuso vía parenteral según la invención son preferentemente adecuadas para la administración oral o rectal, de forma especialmente preferente para la administración oral.

10 Cuando la forma farmacéutica según la invención está prevista para la administración rectal, preferentemente se presenta en forma de supositorio.

Cuando la forma farmacéutica según la invención está prevista para la administración oral, preferentemente se presenta como una tableta, una cápsula o como un sistema terapéutico osmótico oral (OROS).

Los especialistas conocen los sistemas terapéuticos osmóticos orales y también los materiales y procedimientos adecuados para su producción, por ejemplo de los documentos US 4,612,008, US 4,765,989 y US 4,783,337. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran como parte de la exposición.

20 Preferentemente, el sistema terapéutico osmótico oral correspondiente se puede presentar en forma de un sistema de una o dos cámaras, en cada caso con estructura monocapa o multicapa. Preferentemente, la capa de empuje de estos sistemas, es decir, la capa que mediante su hinchamiento produce la presión osmótica que empuja la capa situada encima de ella, sacándola del sistema, consiste, como mínimo en parte, en los productos de aumento de la viscosidad a utilizar según la invención.

En otra forma de realización preferente de la presente invención, la forma farmacéutica según la invención administrable vía oral se puede presentar en una forma multiparticulada, conteniendo en cada caso la mezcla completa de principio activo y producto aumentador de la viscosidad, preferentemente en forma de microtabletas, microcápsulas, micropellets, granulados, esferoides, perlas o pellets, preferentemente introducidos en cápsulas o comprimidos en tabletas. Preferiblemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño de 0,1 a 3 mm, de forma especialmente preferente de 0,5 a 2 mm.

35 Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención también puede presentar uno o más principios activos mezclados con el producto de aumento de la viscosidad, como mínimo en parte, en una forma retardada, pudiendo lograrse el retardo con ayuda de materiales y procedimientos conocidos por los especialistas, por ejemplo alojando el principio activo en una matriz retardante o mediante la aplicación de uno o más revestimientos retardantes.

40 Preferiblemente, la liberación retardada del principio activo también se puede lograr mediante la selección selectiva de uno o más de los productos aumentadores de la viscosidad anteriormente mencionados en las cantidades adecuadas como material de matriz. Los especialistas pueden determinar, mediante ensayos preliminares sencillos, el producto adecuado para la liberación del principio activo deseada en cada caso y la cantidad del mismo, evidentemente debiendo tenerse en cuenta que si se intenta abusar de la forma farmacéutica resultante, tal como se ha descrito más arriba, se ha de formar un gel.

45 En cualquier caso se ha de tener en cuenta que las sustancias auxiliares retardantes, al igual que las otras sustancias auxiliares dado el caso presentes, no deben interferir en la formación del gel ni influir negativamente en la estabilidad del gel formado.

50 Cuando la forma farmacéutica según la invención está prevista para una administración vía oral, también puede presentar un revestimiento resistente a los jugos gástricos que se disuelve en función del valor pH del entorno de liberación.

55 Mediante este revestimiento se puede lograr que, si se administra conforme a lo prescrito, la forma farmacéutica según la invención pase el tracto gástrico sin disolverse y no comience a liberar el principio activo hasta llegar al tracto intestinal. Preferentemente, el revestimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve en caso de un pH entre 5 y 7,5.

Los especialistas conocen los materiales y los procedimientos correspondientes para retardar la liberación de principios activos y para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms-Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials", de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera como parte de la exposición.

65 En otra forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención contiene el principio activo en su forma retardada y también en su forma no retardada. Mediante la combinación con el principio activo de liberación inmediata se puede lograr una dosis inicial alta para producir una mitigación rápida del dolor. La liberación lenta de la forma retardada evita después que el efecto se extinga rápidamente.

ES 2 315 505 T3

La invención se explica a continuación mediante ejemplos. Estas explicaciones se dan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la idea general de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se produjeron tabletas de matriz con la siguiente composición por tableta

| | |
|--|---------------|
| Clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol | 100 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa (Metolose 90 SH 100.000, de Shinetsu), 100.000 mPa·s | 70 mg |
| Xantano, NF | 10 mg |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 de la firma FMC) | 123 mg |
| Dióxido de silicio altamente disperso | 4 mg |
| Estearato de magnesio | 3 mg |
| Cantidad total | 310 mg |

con un tamaño de carga de 1.000 tabletas de la siguiente manera: todos los componentes se pesaron y se tamizaron en una máquina tamizadora Quadro Comil U10, utilizando un tamaño de tamiz de 0,813 mm, se mezclaron en una mezcladora de recipiente (Bohle LM 40) 15 min \pm 15 s, a una velocidad de 20 \pm 1 r.p.m. y se comprimieron en una prensa excéntrica Korsch EK0 para producir tabletas en forma de gragea convexa con un diámetro de 10 mm, un radio de convexidad de 8 mm y un peso de tableta medio de 310 mg.

La liberación *in vitro* se determinó utilizando el método Ph. Eur. Paddle a 75 r.p.m. en 900 ml de tampón pH 6,8 de acuerdo con Ph. Eur. a 37°C y con determinación espectrométrica por UV, y se muestra en la siguiente tabla junto con una comparación con una tableta correspondiente con 80 mg de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC") sin adición de xantano.

| Tiempo [min] | Cantidad total [%] de principio activo liberado de las tabletas según el Ejemplo 1 (70 mg HPMC + 10 mg de xantano) | Cantidad total [%] de principio activo liberado de tabletas las con 80 mg de HPMC (sin xantano) |
|--------------|--|---|
| 0 | 0 | 0 |
| 30 | 19 | 18 |
| 240 | 62 | 59 |
| 480 | 83 | 80 |
| 600 | 88 | 87 |
| 720 | 93 | 93 |

ES 2 315 505 T3

Una de las tabletas que contenían xantano se trituró en un mortero y se agitó con 10 ml de agua. Se formó una suspensión turbia y viscosa. Después de que se depositaran los componentes sólidos gruesos de la suspensión, el gel formado se aspiró en una jeringa con una aguja de 0,9 mm de diámetro. El gel aspirado se inyectó en agua caliente a 37°C y se formaron hilos con el diámetro de la aguja claramente reconocibles que no se mezclaban con el agua. Al agitar la mezcla, los hilos se dividieron, pero no se disolvieron. Los fragmentos de los hilos se podían reconocer a simple vista. Si un extracto de este tipo se inyectara en los vasos sanguíneos se producirían obstrucciones en los mismos.

Ejemplo 2

(Ejemplo comparativo debido a una gran dificultad de paso a través de una aguja)

Se produjeron tabletas de matriz con la siguiente composición por tableta

| | | |
|---|--------|------|
| Clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol | 100 mg | 12 % |
| Hidroxipropilmetilcelulosa (Metolose 90 SH 100.000 de la firma Shinetsu), 100.000 mPa·s | 40 mg | |
| Xantano, NF | 40 mg | |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 de la firma FMC) | 123 mg | |
| Dióxido de silicio altamente disperso | 4 mg | |
| Estearato de magnesio | 3 mg | |
| Cantidad total | 310 mg | |

tal como se indica en el Ejemplo 1 y se analizaron en cuanto a su liberación.

| Tiempo [min] | Cantidad total [%] de principio activo liberado |
|--------------|---|
| 0 | 0 |
| 30 | 19 |
| 240 | 61 |
| 480 | 81 |
| 600 | 87 |
| 720 | 91 |

ES 2 315 505 T3

Una de las tabletas se trituro en un mortero y se agito con 10 ml de agua. Se formo una suspension turbia y viscosa cuya viscosidad era superior a la del Ejemplo 1, con burbujas de aire incluidas. Despues de que se depositaran los componentes solidos gruesos de la suspension, el gel formado se aspiró en una jeringa con una aguja de 0,9 mm de diámetro. El gel aspirado se inyectó en agua caliente a 37°C y se formaron hilos con el diámetro de la aguja claramente reconocibles que no se mezclaban con el agua. Al agitar la mezcla, los hilos se dividieron, pero no se disolvieron. Los fragmentos de los hilos se podían reconocer a simple vista. Si un gel de este tipo se inyectara en los vasos sanguíneos se producirían obstrucciones en los mismos.

Ejemplo 3

Se produjeron tabletas de matriz con la siguiente composición por tableta

| | |
|---|--------|
| Clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol | 100 mg |
| Xantano, NF | 80 mg |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 de la firma FMC) | 123 mg |
| Dióxido de silicio altamente disperso | 4 mg |
| Estearato de magnesio | 3 mg |
| Cantidad total | 310 mg |

tal como se indica en el Ejemplo 1.

Una de las tabletas se trituro en un mortero y se agito con 10 ml de agua. Se formo una suspension turbia y viscosa, cuya viscosidad era superior a la del Ejemplo 1 y que tenfa burbujas de aire incluidas. Despues de que se depositaran los componentes solidos gruesos de la suspension, el gel formado se aspiró en una jeringa con una aguja de 0,9 mm de diámetro. El gel aspirado se inyectó en agua caliente a 37°C y se formaron hilos con el diámetro de la aguja claramente reconocibles que no se mezclaban con el agua. Al agitar la mezcla, los hilos se dividieron, pero no se disolvieron. Los fragmentos de los hilos se podían reconocer a simple vista. Si un gel de este tipo se inyectara en los vasos sanguíneos se producirían obstrucciones en los mismos.

(Tabla pasa a página siguiente)

Ejemplos 4-7

Se produjeron tabletas de matriz con la siguiente composición por tableta

| Ejemplo | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol | 100 mg | 100 mg | 100 mg | 100 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa (Metolose 90 SH 100.000 de la firma Shinetsu), 100.000 mPa·s | 80 mg | 80 mg | 80 mg | 80 mg |
| Carboximetilcelulosa (Tylose C300) | 10 mg | | | |
| Carboximetilcelulosa (Tylose C600) | | 10 mg | | |
| Hidroxietilcelulosa (Tylose H300) | | | 10 mg | |
| Hidroxietilcelulosa (Tylose H4000) | | | | 10 mg |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 de la firma FMC) | 123 mg | 123 mg | 123 mg | 123 mg |
| Dióxido de silicio altamente disperso | 4 mg | 4 mg | 4 mg | 4 mg |
| Estearato de magnesio | 3 mg | 3 mg | 3 mg | 3 mg |
| Cantidad total | 320 mg | 320 mg | 320 mg | 320 mg |

tal como se indica en el Ejemplo 1.

Una de las tabletas de cada ejemplo se trituró en un mortero y se agitó con 10 ml de agua. Se formó una suspensión turbia y viscosa con burbujas de aire incluidas. Después de que se depositaran los componentes sólidos gruesos de la suspensión, el gel formado se aspiró en una jeringa con una aguja de 0,9 mm de diámetro. El gel aspirado se inyectó en agua caliente a 37°C y se formaron hilos con el diámetro de la aguja claramente reconocibles que no se mezclaban con el agua. Al agitar la mezcla, los hilos se dividieron, pero no se disolvieron. Los fragmentos de los hilos se podían reconocer a simple vista. Si un gel de este tipo se inyectara en los vasos sanguíneos se producirían obstrucciones en los mismos.

ES 2 315 505 T3

Ejemplos 8-13

Se produjeron tabletas de matriz con la siguiente composición por tableta

| Ejemplo | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|--|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Pentahidrato de sulfato de morfina | 60 mg | 60 mg | 60 mg | 60 mg | 60 mg | 60 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa (Metolose 90 SH 15.000 de la firma Shinetsu), 15.000 mPa·s | 60 mg | 60 mg | 60 mg | 60 mg | 60 mg | 60 mg |
| Xantano, NF | 10 mg | 30 mg | | | | |
| Carboximetilcelulosa (Tylose C300) | | | 10 mg | | | |
| Carboximetilcelulosa (Tylose C600) | | | | 10 mg | | |
| Hidroxietilcelulosa (Tylose H300) | | | | | 10 mg | |
| Hidroxietilcelulosa (Tylose H4000) | | | | | | 10 mg |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 de la firma FMC) | 123 mg | 123 mg | 123 mg | 123 mg | 123 mg | 123 mg |
| Dióxido de silicio altamente disperso | 4 mg | 4 mg | 4 mg | 4 mg | 4 mg | 4 mg |
| Estearato de magnesio | 3 mg | 3 mg | 3 mg | 3 mg | 3 mg | 3 mg |

Una de las tabletas de cada ejemplo se trituró en un mortero y se agitó con 10 ml de agua. Se formó una suspensión turbia y viscosa con burbujas de aire incluidas. Después de que se depositaran los componentes sólidos gruesos de la suspensión, el gel formado se aspiró en una jeringa con una aguja de 0,9 mm de diámetro. El gel aspirado se inyectó en agua caliente a 37°C y se formaron hilos con el diámetro de la aguja claramente reconocibles que no se mezclaban con el agua. Al agitar la mezcla, los hilos se dividieron, pero no se disolvieron. Los fragmentos de los hilos se podían reconocer a simple vista. Si un gel de este tipo se inyectara en los vasos sanguíneos se producirían obstrucciones en los mismos.

ES 2 315 505 T3

Ejemplos 14-18

Cápsulas con la siguiente composición de la mezcla simple de polvos por cápsula (cápsula de tamaño 4)

| Ejemplo | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Pentahidrato de sulfato de morfina | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg |
| Xantano, NF | 10 mg | | | | |
| Carboximetilcelulosa (Tylose C300) | | 10 mg | | | |
| Carboximetilcelulosa (Tylose C600) | | | 10 mg | | |
| Hidroxietilcelulosa (Tylose H300) | | | | 10 mg | |
| Hidroxietilcelulosa (Tylose H4000) | | | | | 10 mg |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 de la firma FMC) | 68 mg | 68 mg | 68 mg | 68 mg | 68 mg |
| Dióxido de silicio altamente disperso | 1 mg | 1 mg | 1 mg | 1 mg | 1 mg |
| Estearato de magnesio | 1 mg | 1 mg | 1 mg | 1 mg | 1 mg |

Una de las tabletas de cada ejemplo se trituró en un mortero y se agitó con 10 ml de agua. Se formó una suspensión turbia y viscosa con burbujas de aire incluidas. Después de que se depositaran los componentes sólidos gruesos de la suspensión, el gel formado se aspiró en una jeringa con una aguja de 0,9 mm de diámetro. El gel aspirado se inyectó en agua caliente a 37°C y se formaron hilos con el diámetro de la aguja claramente reconocibles que no se mezclaban con el agua. Al agitar la mezcla, los hilos se dividieron, pero no se disolvieron. Los fragmentos de los hilos se podían reconocer a simple vista. Si un gel de este tipo se inyectara en los vasos sanguíneos se producirían obstrucciones en los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica sólida protegida contra el abuso parenteral, **caracterizada** porque, además de uno o más principios activos de potencial abuso, contiene como mínimo un producto de aumento de la viscosidad en cantidades tales que un extracto obtenido de la forma farmacéutica con ayuda de 10 ml de agua a 25°C forma un gel que contiene el o los principios activos, que todavía puede pasar a través de una aguja y que, al ser introducido con una aguja de inyección con un diámetro de 0,9 mm en otra cantidad de agua caliente a 37°C, sigue siendo distinguible visualmente durante como mínimo 1 minuto.
2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el principio activo es un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo consistente en opiáceos, opioides, tranquilizantes, preferentemente benzodiazepinas, estimulantes y otros narcóticos.
3. Forma farmacéutica según la reivindicación 2, **caracterizada** porque el principio activo es un opiáceo, opioide, tranquilizante u otro narcótico, seleccionado de entre el grupo consistente en N-[1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil]propionanilida (alfentanilo), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfa-prodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (amfepramona), (±)- α -metilfenetilamina (anfetamina), 2-(α -metilfenetilamino)-2-fenilacetronitrilo (anfetaminilo), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodina, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencil-morfina, becitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-7 α -(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetil-carbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudocodrina), 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ilamina-4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11*b*-(2-clorofenil)-2,3,7,11*b*-tetrahidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3 β -benzoiloxi-2 β (1 α H,5 α H)-tropanocarboxilato (cocaina), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbitol), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (delorazepam), desomorfinina, dextromoramide, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)-propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfinina, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6 α -morfinanona (dihidrocodina), 4,5 α -epoxi-17-metil-3,6 α -morfinanodiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetil-butirato, dipipanona, (6*a*R,10*a*R)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*a*,7,8,10*a*-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etil metil tiambuteno, 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato de etilo (etiloflaxepato), 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-*endo*-eten-3-morfinanol (etorfina), *N*-etil-3-fenil-8,9,10-trinor-bornan-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α -metilfenetilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-(α -metilfenetilamino)-propionitrilo (fenproporex), *N*-(1-fenil-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (halazepam), 10-bromo-11*b*-(2-fluorofenil)-2,3,7,11*b*-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam), herofina, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfina), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, 11-cloro-8,12*b*-dihidro-2,8-dimetil-12*b*-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-il-acetato (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfinano, lofentanilo, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, 2-metil-2-propiltrimetilen-dicarbamato (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N*, α -dimetilfenetilamina (metanfetamina), (±)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-otolil-4(3*H*)-quinazolinona (metacualona), 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilon), metopón, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzidril-sulfonil)acetamida (modafinilo), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 α -diol (morfinina), mirofina, (±)-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 α -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo[*b,d*]piran-9(6 α H)-ona (nabilona), nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, el jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la clase *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11*b*-tetrahidro-2-metil-11*b*-feniloxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfina, plantas y partes de plantas perte-

necientes a la clase *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pernolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (pentobarbital), 1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α,α -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (pinazepam), alcohol α -(2-piperidil)-benzohidrílico (pipradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (prazepam), profadol, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, 3-[4-metoxycarbonil-4-(*N*-fenilpropanamido)piperidin]propanoato de metilo (remifentanilo), ácido 5-*sec*-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (secobarbital), *N*-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanilo), 7-cloro 2-hidroximetil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (temazepam), 7-cloro 5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (tetrazepam), 2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R**,2*R**)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol, y también los compuestos estereoisómeros correspondientes en cada caso y sus derivados correspondientes en cada caso, en particular ésteres o éteres, y en cada caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus sales y solvatos.

4. Forma farmacéutica según la reivindicación 2 ó 3, **caracterizada** porque presenta un estimulante seleccionado de entre el grupo consistente en anfetamina, norpseudofedrina, metilfenidato y en caso dado sus compuestos fisiológicos correspondientes, en particular sus bases, sales y solvatos.

5. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque presenta uno o más productos aumentadores de la viscosidad seleccionados de entre el grupo consistente en celulosa microcristalina con un 11% en peso de carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, ácido poliacrílico, harina de semillas de algarroba, pectina de cítrico, almidón de maíz céreo, alginato de sodio, harina de semillas de guar, iota carragenina, goma karaya, goma Gellan, galactomanano, goma tara, alginato de propilenglicol, pectina de manzana, pectina de cáscara de limón, hialuronato de sodio, tragacanto, tacamaca, polisacárido fermentado Welan Gum y goma xantano.

6. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque contiene el producto de aumento de la viscosidad en una cantidad ≥ 5 mg por forma farmacéutica, es decir, por dosis unitaria.

7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la administración por vía oral.

8. Forma farmacéutica según la reivindicación 7, **caracterizada** porque se presenta en forma de una tableta, una cápsula o en forma de un sistema terapéutico osmótico oral (OROS).

9. Forma farmacéutica según la reivindicación 7, **caracterizada** porque se presenta en forma multiparticulada, preferentemente en forma de microtabletas, microcápsulas, micropellets, granulados, esferoides, perlas o pellets, preferentemente introducidos en cápsulas o comprimidos en tabletas.

10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque presenta al menos un principio activo, como mínimo en parte en forma retardada.

11. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizada** porque presenta un revestimiento resistente a los jugos gástricos.